FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963 N°

1217

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Gilbert CHASSERANT

né le 9 avril 1932 à VANVES (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEAU CURARIMIMETIQUE LA DI-ALLYL-NOR-TOXIFERINE PAR DES ENREGISTREMENTS ORIGINAUX CHEZ L'HOMME ANESTHESIE

Président : Monsieur BAUMANN, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

LANE LIBRARY, STANFORD UNIVERSITY

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Gilbert CHASSERANT

né le 9 avril 1932 à VANVES (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEAU CURARIMIMETIQUE LA DI-ALLYL-NOR-TOXIFERINE PAR DES ENREGISTREMENTS ORIGINAUX CHEZ L'HOMME ANESTHESIE

Président : Monsieur BAUMANN, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152008_0005

1-2-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER
2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.) LHERMITTE (F.) PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAGLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents

A ma femme

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur BAUMANN

Professeur de la Chaire d'Anesthésiologie à la
Faculté de Médecine de Paris.

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur HUGUENARD

Qui a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse, et qui nous a toujours aidé avec la plus grande bienveillance dans notre travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur CARA

En remerciement de l'affabilité et de la clarté de son enseignement.

A Monsieur le Docteur DELIGNE.

Pour les bienveillants conseils qu'il m'a prodigués et pour la grande estime que je lui porte.

A Monsieur le Docteur HUGUENARD

Qui a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse, et qui nous a toujours aidé avec la plus grande bienveillance dans notre travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur CARA

En remerciement de l'affabilité et de la clarté de son enseignement.

A Monsieur le Docteur DELIGNE.

Pour les bienveillants conseils qu'il m'a prodigués et pour la grande estime que je lui porte.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Professeur OLIVIER

Monsieur le Professeur ROUX

Monsieur le Professeur DAVID

En témoignage de ma gratitude pour l'enseignement qu'ils m'ont prodigué et le bienveillant soutien qu'ils m'ont toujours apporté.

I - INTRODUCTION

L'étude clinique et pharmacologique des curares s'est trouvé compliquée pendant longtemps par le fait qu'il s'agissait de mélanges végétaux fort complexes, où intervenait en plus le génie créateur propre de chaque sorcier de tribu. BOEHM, le premier en 1886, proposa une classification artificielle mais simple, d'après le récipient contenant le produit à l'état brut :

1 - Curares en pots provenant du Haut Amazone.

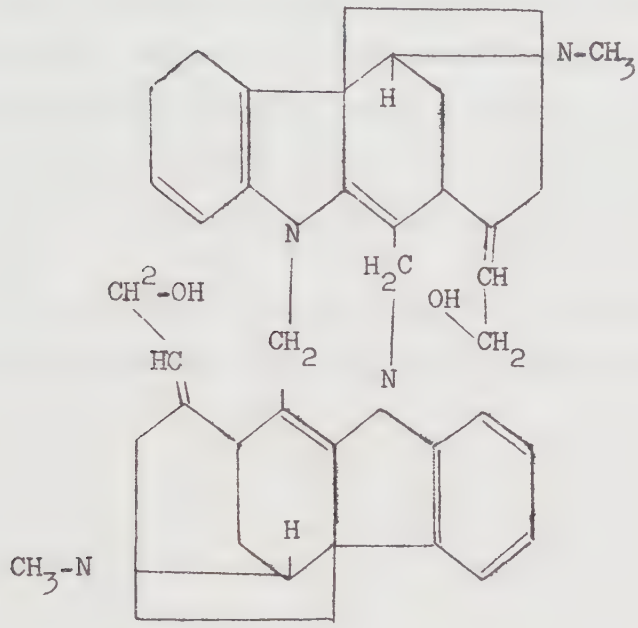
2 - Curares en tubes provenant de la Guyane Française, dont le principal alcaloïde est la d. tubocurarine.

3 - Curares en calebasse provenant du Haut Amazone et de la Guyane Anglaise.

Cette dernière catégorie est constituée de corps très toxiques, extraits de plantes appartenant à la famille des Logagniacées, et utilisés comme poison de guerre ou de grande chasse. La difficulté d'obtenir du produit à l'état brut explique leur étude récente. Au cours des recherches, différents corps furent isolés dont la molécule présentait de grandes analogies avec la structure chimique de la strychnine, les plus actifs étant les corps en C 40.

KARRER individualisa un nouvel alcaloïde : la toxiférine, dont la synthèse peut-être réalisée à partir de deux molécules de strychnine.

La Toxiférine présente la formule suivante :



C'est une volumineuse molécule présentant deux ammoniums quaternaires dont l'éloignement serait responsable de l'action curarisante. L'étude pharmacologique a permis de préciser qu'il s'agissait d'un curare non dépolarisant qui fut classé dans les pachycurares, à côté de la d.tubocurarine, corps avec lequel il fut comparé au cours d'une série d'expérimentations.

- C'est ainsi que chez le lapin (test du head drop), la toxiférine se révéla être trente fois plus active, avec une durée d'action de près du double.

D'autre part il fut noté :

- que son action était inhibée par les anticholinestérasiques
- qu'elle présentait peu d'effets secondaires, en particulier ganglioplégique (il faut une dose égale à 50 fois la dose paralysante pour qu'apparaisse un blocage partiel du sympathique, alors qu'avec la d.tubocurarine une déconnexion totale du système nerveux autonome est obtenue avec une dose égale à 10 fois la dose paralysante).
- que son pouvoir histaminogène était faible.

Du point de vue clinique M.T. de CORNUAUD dans sa thèse concluait que la toxiférine est un corps actif à la dose de 0,015 à 0,03 mg par kilo de poids, entrainant un bon relachement musculaire, dont le temps de récupération est compris entre 50 et I60 minutes, mais s'associant à une dépression respiratoire fréquente, précoce et souvent durable obligeant à recourir aux anticholinestérasiques, et présentant enfin un effet cumulatif très marqué. Par contre ses effets secondaires sont très discrets.

L'ensemble de ces caractères a conduit à la recherche d'un dérivé plus aisément maniable, la di-allyl-nor-toxiférine.

oOo

II - ETUDE DE LA DI-ALLYL-NOR- TOXYFERINE

Elle se présente sous forme d'une substance cristalline incolore en solution dans l'eau et dans l'alcool, instable à l'air et à la lumière, mais relativement stable tant sous forme de substance sèche qu'en solution si on la maintient à l'abri de la lumière et de l'oxygène.

a - Du point de vue pharmacologique

- Administration unique -

Le produit a été étudié chez le lapin, en comparaison avec la toxiférine, la d. tubocurarine et la succinyl choline. L'action curarisante a été précisée d'après le head drop test chez 50% des animaux (D H 50).

La marge thérapeutique a été calculée en fonction de la D H 50 et de la D L 50. Il faut préciser que la mort survient par insuffisance ventilatoire suivant l'apnée et que CAHN a pu administrer jusqu'à 750 doses toxiques de toxiférine chez le lapin sous respiration artificielle sans troubles majeurs.

Les résultats obtenus peuvent être résumés dans un tableau. Ils sont exprimés en microgrammes (μ g) par kg de poids. I. V.

	TOXIFERINE	DI-ALLYL-NOR-TOXIFERINE	D. TUBO. CURARINE	SUCCINYL CHOLINE
D H 50	3,7	11,75	100	150
D L 50	8	20	150	400
MARGE THERAPEUTIQUE	2,16	1,7	1,5	2,67
DUREE ACTION MOYENNE	23 mn	7 mn 30	9 mn	4 - 5 mn

- Administration répétée -

- La recherche des effets cumulatifs sur le lapin a été faite par comparaison avec la d. tubocurarine et la toxiférine.

- Les agents curarisants ont été administrés suivant plusieurs modalités.

Premier type d'expérience

- Trois lots de lapins reçoivent au temps 0 une dose non atonisante de curarisants (11/15 de la D H 50), répartis en séries les animaux reçoivent une deuxième injection de cette même dose après des délais de 30, 60, 90, 120 et 180 minutes.

- L'effet cumulatif est net avec la toxiférine même après un délai de 180 minutes, moins net avec la di-allyl-nor-toxiférine, mais pourtant plus important qu'avec la d. tubocurarine. L'effet cumulatif se juge d'autre part sur la latence d'apparition du head drop à la 30e minute, qui est doublée avec la d. tubocurarine, identique avec la di-allyl-nor-toxiférine, et raccourcie avec la toxiférine -(comparer tableau I et tableau II au temps 0).

(voir tableau ci-après).

TABLEAU I

	% de Head Drop	Latence H. D. en s.	Durée H. D. en s.	% H. D.	Latence H. D.	Durée H. D.	% H. D.	Latence H. D.	Durée H. D.	% H. D.	Latence H. D.	Durée H. D.	% H. D.	Latence H. D.	Durée H. D.
E	10/10	93 + _ 2	1311 + _ 228	9/10	176 + _ 20	1031 + _ 170	7/10	184 + _ 27	1318 + _ 245	4/5	191 + _ 32	849 + _ 256	3/5	328 + _ 14	680 + _ 47
L	7/10	75 + _ 10	453 + _ 30	6/10	78 + _ 13	679 + _ 133	5/10	63 + _ 7	411 + _ 42	1/5	120	370	2/5	125 + _ 40	337 + _ 172
	6/10	262 + _ 54	416 + _ 89	1/10			1/10			0/5			0/5		
	2e injection t= 0 + 30 mn			2e injection t = 0 + 60 mn			2e injection t = 0 + 90 mn			2e injection t = 0 + 120 mn			2e injection t = 0 + 180 mn		

Deuxième type d'expérience

- Trois lots de lapins reçoivent au temps 0 une dose de curare égale à la D H 50. On administre les mêmes doses 30 et 60 minutes plus tard.

TABLEAU II

EMPS	Nombre d'animaux présentation H. D.			Latence H. D. en secondes			Durée H. D. en secondes			Mortalité		
	Toxif	A. N. T.	D. tubo	Toxif.	A. N. T.	D. tubo.	Toxif.	A. N. T.	D. tubo.	Toxif	A. N. T.	D. tubo.
0	9/10	6/10	5/10	256 + _ 28	92 + _ 9	105 + _ 14	838 + _ 151	568 + _ 96	899 + _ 66	0/10	0/10	0/10
30 mn	10/10	9/10	6/10	48 + _ 4	52 + _ 6	90 + _ 14		801 + _ 136	484 + _ 97	9/10	3/10	1/10
60 mm	1/10	7/7	7/9		31 + _ 11	59 + _ 7		1654 + _302	541 + -103	1/1	2/7	1/9

- Il apparaît , d'après le tableau que l'effet cumulatif de la di-allyl-nor-toxiférine est plus important que celui de la d. tubocurarine, mais beaucoup moins marqué que celui de la toxiférine.

Troisième type d'expérience

- Si pour tenir compte de la durée de curarisation on pratique des réinjections égales au tiers de la dose atonisante injectée au temps 0, à des intervalles de temps calculés d'après la durée d'action (latence du head drop + durée du head drop) on obtient le tableau suivant, montrant le pourcentage de H.D.

TABLEAU III

	TOXIFERINE	A.N.T.	D. tubo.
t = 0 dose H.D. 1e injection	3/10	3/10	2/10
2e injection $\frac{1}{2}$ dose H.D.	22 mn 4/10	13 mn 1/10	8 min 5/10
3e injection 1/3 dose H.D.	44 mn 4/10	26 mn 1/10	16 mn 4/10

On constate donc un effet cumulatif seulement pour la d. tubocurarine et la toxiférine. Si l'on tient compte de la durée de curarisation, la d. tubocurarine paraît posséder une action cumulative supérieure à celle de la di-allyl-nor-toxiférine.

Les recherches faites sur la jonction myo-neurale par l'étude des variations de la réponse du muscle tibial antérieur du lapin à l'excitation électrique du nerf tibial complétent ces données. Pour des réinjections d'une dose

atonisante à des intervalles de temps de 30 minutes on observe un effet cumulatif dès la 2e injection pour la toxiférine, alors que pour la di-allyl nor-toxiférine et la d. tubocurarine cet effet n'est net qu'à la 3e injection. Pour des réinjections du tiers de la dose atonisante pratiquée au temps 0, et à des intervalles de 30 minutes, on n'obtient pas d'effet cumulatif avec la d. tubocurarine, celui-ci est très peu marqué avec la di-allyl nor-toxiférine, alors qu'il est net à la 2e et 3e injection pour la toxiférine.

On peut donc estimer que dans ces conditions expérimentales la di-allyl-nor-toxiférine occupe une position intermédiaire entre la toxiférine et la d. tubocurarine.

Effets respiratoires

L'injection intra-veineuse chez le chat anesthésié de 4 μ g/kg de di-allyl nor-toxiférine provoque une diminution modérée du volume respiratoire. Chez le lapin nous avons vu que la D L 50 est de 20 μ g/kg et que cette dose pouvait être considérée comme la dose apnéisante conduisant à la mort en l'absence de ventilation artificielle.

Effets cardio-vasculaires

Chez le chat anesthésié l'injection intra-veineuse de 40 μ g/kg nécessite une respiration artificielle, mais même à la dose de 100 μ g/kg on n'observe aucune modification de la tension artérielle ou de la fréquence du pouls.

Action antagoniste de la néostigmine.

Elle a été étudiée chez le chat anesthésié au moyen de l'excitation électrique du nerf sciatique et de l'enregistrement des contractions musculaires de la jambe.

b - Du point de vue clinique

La di-allyl-nor-toxiférine a été étudiée chez l'homme par différents auteurs au cours d'interventions chirurgicales. Cette étude a porté sur le pouvoir musculo-relaxant, et la dépression respiratoire, mais aussi sur la facilité d'intubation, les effets secondaires, cardio-vasculaires en particulier, les substances antagonistes, le pouvoir histaminogène.

1 - Effet musculo-relaxant

Dans un premier temps LUND et STOVNER ont étudié la force de préhension sur des volontaires conscients, selon la méthode décrite par UNNA et coll., en comparaison avec la d. tubocurarine. A la dose de 0,055 mg/kg de poids, la di-allyl-nor-toxiférine entraine une diminution de 72% de la force musculaire de préhension à la 3 - 4e minute, alors qu'avec la d. tubocurarine, à la même dose, la dépression n'est que de 46% maximale, elle aussi à la 3 - 4è minute.

La récupération à 90% survient en I5 mn pour la di-allyl nor toxiférine, en 20 mn pour le d. tubocurarine. L'injection de di-allyl nor toxiférine entraina une atteinte des muscles de la nuque d'une durée de 2 à 4 minutes. A ces doses aucun phénomène de dépression respiratoire ne fut noté. Les auteurs estiment que la di-allyl nor toxiférine présente, en comparaison avec la d. tubocurarine un rapport d'activité de I,5.

La consommation de di-allyl nor toxiférine a été mesurée au cours d'interventions intra-péritonéales en prenant comme critères de son efficacité la facilité à maintenir une respiration contrôlée et les remarques du chirurgien .

- Durant la première heure, la dose moyenne fut de 0,246 à 0,276 mg/kg . Une dose initiale de 0,250 mg/kg peut être considérée comme ayant une action relaxante suffisante et ne pas nécessiter de réinjection pour une intervention durant moins de soixante minutes.

- Durant la seconde heure, la consommation fut de 0,041 mg/kg

- Durant la troisième heure, elle fut de 0,026 mg/kg.

- En comparaison les chiffres trouvés avec la d. tubocurarine sont respectivement de 0,431 mg/kg - 0,057 mg et 0,046 mg/kg.

- Dans les deux cas la consommation durant la 2 et 3e heure représente le 1/6e et le 1/9e de la dose utilisée durant la Ie heure. Ceci confirme l'effet cumulatif de ces deux corps, Il faut noter que pour des doses équivalentes de ces deux curares, il ne fut pas possible de mettre en lumière une différence significative de durée d'action.

- Si l'on compare les chiffres de consommation de di-allyl-nor-toxiférine et de d. tubocurarine aux différents temps, on constate que le rapport :

$$\frac{\text{dose de d. tubocurarine}}{\text{dose de di-allyl-nor-toxiférine}}$$

est de 1,56 à la première heure, 1,39 à la seconde, et 1,77 à la troisième heure.

- Si l'on additionne les chiffres de consommation aux différents temps, le rapport est de 1,54 à la deuxième heure, et de 1,55 à la 3e heure.

- La constance de ce rapport, remarquable eu égard aux multiples facteurs qui interfèrent dans toute expérimentation clinique précise la puissance de la di-allyl nor-toxiférine en comparaison avec la d. tubocurarine, et confirme que l'effet cumulatif des deux corps est approximativement le même.

2 - Action sur la ventilation

- Elle a été étudiée par LUND et STOVNER sur des sujets endormis.

- La mesure de la ventilation minute à la suite de l'injection d'une dose unique de 0,200 mg/kg de di-allyl-nor-toxiférine entraine une diminution de 75% en moyenne avec récupération à 90% à la 30-35e minute. Ces chiffres sont confirmés par d'autres auteurs (DE CORNUAUD - DUPUY - JACQUENOUD). Par comparaison, l'injection d'une même dose de 0,200 mg/kg de d. tubocurarine entraîne une diminution de 50% en moyenne de la ventilation, avec une récupération dans un délai de temps identique. On retrouve à ce propos le rapport de puissance de I,5 entre ces deux corps. Il faut noter que le chiffre de la ventilation-minute obtenue parfois au prix d'une polypnée superficielle, donc d'une diminution de la ventilation alvéolaire ne garantit pas une sécurité ventilatoire absolue.

- La dose apnéisante semble sujette à de grandes variations et se situe entre 0,142 et 0,275 mg/kg avec un délai de reprise compris entre 2 et 15 minutes. L'étude de la compliance thoraco-pulmonaire durant cette apnée montre que celle-ci est inférieure à celle qui suit une injection de succinyl choline.

- L'injection d'une deuxième dose de di-allyl-nor-toxiférine égale à la dose primitive apneisante entraîne une dépression respiratoire marquée dont la durée est égale à 3,6 fois la durée de la première. Pour des réinjections comprises entre le tiers et la moitié de la dose primitive, la durée de la dépression secondaire est sensiblement égale à la dépression première.

3 - Facilité d'intubation

- A la dose de 0,200 à 0,250 mg/kg la di-allyl-nor-toxiférine a permis l'intubation dans des conditions pouvant être considérées comme très satisfaisantes. Pour obtenir les mêmes conditions, LUND et STOVNER estiment que la dose de d. tubocurarine nécessaire est de 0,350 à 0,400 mg/kg.

- Par contre, selon VEGA, à ces doses la di-allyl-nor-toxiférine s'est montré inférieure à la succinyl-choline.

4 - Les effets secondaires

- Au point de vue cardio-vasculaire les constatations cliniques rejoignent les données expérimentales. La di-allyl nor toxiférine s'est montrée sans action sur la tension artérielle. Dans deux cas sur dix LUND et STOVNER notent une accélération passagère de dix à vingt par minute de la fréquence cardiaque, à la suite de la Ie injection. Aucune modification de l'E.C.G. n'a été observée par ces auteurs. Il semble donc que la di-allyl-nor-toxiférine soit dépourvue d'effets secondaires sur le système cardio-vasculaire, et qu'aux doses cliniques l'effet ganglioplégique soit nul. HUGIN et KISSLING ces conditions ont pu préconiser son association avec l'halothane.

- Du point de vue de la diurèse aucune modification n'a été notée.

- Enfin, les différents auteurs s'accordent pour décrire l'absence de laryngospasme, de bronchospasme, de salivation gênante ainsi que d'irritation veineuse, sur le trajet de l'injection.

L'absence d'effets secondaires chez le chien curarisé pendant 24 h. sous ventilation artificielle est particulièrement intéressante et permet d'envisager son emploi clinique dans le traitement des tétanos gravissimes.

5 - L'effet histaminogène

- L'injection intra-dermique de di-allyl-nor-toxiférine a entraîné inconstamment une légère rougeur, alors que l'injection de d. tubocurarine est suivie d'une papule érythémateuse.

6 - Les substances antagonistes

- L'usage d'anticholinestérasiques a été recommandé en cas de curarisation résiduelle, après l'injection de multiples doses de di-allyl-nor-

toxiférine, La néostigmine - associée ou non à l'atropine - donne une réponse rapide et marquée à la dose totale de 0,5 à I,5 mg. Aucun cas de récurarisation secondaire n'a été décrit.

On peut donc conclure que la di-allyl-nor-toxiférine est un agent plus aisément maniable que la toxiférine, d'une durée d'action moins longue, avec des effets cumulatifs infiniment moins marqués, que son action est comparable à celle de la d. tubocurarine, et que l'absence d'effets secondaires, phénomène particulièrement intéressant doit amener à préciser son étude.

oOo

III - ETUDE CLINIQUE

1 - Principe de l'expérimentation

Notre expérimentation a eu pour but d'apprécier en fonction des doses administrées, l'importanee de la paralysie de la musculature respiratoire par rapport à la paralysie des autres muscles et en particulier des abdominaux ; c'est-à-dire que nous avons plus précisément visé à déterminer la dose utile, dose entraînant l'atonie des muscles abdominaux, but recherché pour que le chirurgien profite du silence abdominal, par rapport à ce que l'on peut appeler la dose inutile, c'est à dire la dose entraînant une diminution de la ventilation par paralysie respiratoire, phénomène ne présentant pas d'intérêt en chirurgie abdominale et nocif.

Nous savons qu'au cours de la curarisation, et suivant la dose injectée, un muscle donné va passer par différents stades :

- augmentation de la fatigabilité
- atonie de Bremer (suppression du tonus avec conservation des mouvements volontaires et réflexes),
- paralysie de Vulpian (paralysie avec conservation de la réponse à l'excitation électrique du nerf),
- paralysie de Claude Bernard (curarisation totale sans réponse à l'excitation électrique du nerf).

L'atonie de Bremer est le stade le plus long. Cette atonie associée à une anesthésie générale est suffisante chez l'opéré le plus souvent. On estime en effet que la curarisation doit être légère.

Nous savons d'autre part, que l'atteinte des muscles se fait par ordre de chronaxie croissante. L'étude de la progression de la paralysie curarique chez l'homme montre en effet que celle-ci débute au niveau de la musculature extrinsèque de l'oeil pour toucher en dernier le diapgragme et enfin les muscles sus et sous-hyoïdiens. Ceci explique qu'à un moment donné chez le sujet curarisé certains groupes musculaires soient en état d'hypotonie, alors que d'autres sont déjà en atonie, et d'autres déjà au stade de Vulpian ou de Claude Bernard.

Notre étude a eu pour but de déterminer la dose utile, c'est-à-dire la dose qui amène les muscles abdominaux au stade d'atonie de Bremer, ce que le chirurgien réclame, sans déterminer de troubles respiratoires majeurs, en respectant le jeu du diaphragme et des premiers intercostaux qui ne sont que faiblement touchés (et que l'on peut considérer comme étant au stade d'hypotonie où la ventilation est encore satisfaisante, ou ne nécessitant du fait de la fatigabilité accrue qu'une assistance légère et non un contrôle total).

Il est difficile d'apprécier l'atonie abdominale d'une manière objective, Il faudrait placer des jauges de contrainte à l'intérieur des muscles abdominaux et disposer d'un matériel électronique que nous n'avions pas.

Nous avons pensé à étudier la réponse des muscles de la loge antérieure de la jambe, à l'excitation électrique du nerf moteur considérant (en nous référant à l'ordre d'apparition des signes de curarisation) que si ce groupe musculaire est aus stade de Claude Bernard ou à un stade intermédiaire avec la paralysie de Vulpian, les muscles abdominaux sont à l'état d'atonie de Bremer.

Nous avons enregistré, également sur le même montage les mouvements ventilatoires, objectivant ainsi par un tracé toute dépression respiratoire.

2 - Description de l'appareillage

Nous avons utilisé comme appareil d'enregistrement un kymographe de Braun, dont la vitesse de déroulement uniforme du papier électro-sensible était réglée à 1 centimètre par minute, l'inscription à l'aide de stylets se faisant par étincelage. Le montage comporte deux circuits, Le premier enregistre les mouvements d'extension du gros orteil, résultante de l'excitation électrique du nerf moteur, le second enregistre les mouvements respiratoires spontanés du sujet.

Le stylet qui traduit sur le papier les mouvements du gros orteil est en rapport avec une capsule de Marey, celle-ci est en liaison par un tube avec une seconde capsule, l'ensemble constituant un système étanche, portant un levier dont l'extrémité mobile est rendue solidaire du gros orteil par un fil tendu sur un système de poulies. Il est possible de régler par l'intermédiaire d'un jeu de vis micrométriques l'amplitude des mouvements enregistrés.

Le deuxième circuit, indépendant du premier mais d'inscription simultanée comporte une capsule de Marey avec un stylet enregistreur, en rapport avec l'enceinte respiratoire et enregistrant les variations de pression à l'intérieur de ce dernier, donc l'amplitude des mouvements respiratoires et leur fréquence, qu'il est possible d'étalonner au début de l'expérience. Pour éviter toute contrainte supplémentaire aux muscles respiratoires due aux résistances du circuit anesthésique, nous utilisons un circuit semi ouvert avec large débit à 50% de protoxyde d'azote oxygène. Nous avions pensé dans un premier temps à enregistrer la poussée diaphragmatique par l'intermédiaire d'un brassard pneumatique enserrant l'épigastre, mais cette façon de procéder impliquait une résistance trop forte, augmentant la fatigue du diaphragme et par conséquent pouvant faire apparaitre comme une apnée

curarique (bernardienne) ce qui ne serait qu'une atonie de Bremer ou même une fatigabilité augmentée (Ie stade) au niveau du diaphragme.

L'ensemble du montage constitue donc un système pneumatique d'enregistrement de faible inertie.

Nous avons utilisé un rhéotome électronique de Pluven et Guiot pour exciter à un rythme donné le nerf musculo cutané, branche du sciatique poplité externe, qui innerve les muscles de la loge antérieure de la jambe. Une électrode est placée sous la cuisse du sujet, l'autre est fixée sur la peau au niveau de la face externe du col du péroné, lieu de passage du nerf musculo cutané, facilement repérable. Afin d'éviter toute dépolarisation marquée due à la fatigue provoquée par des secousses musculaires à des intervalles de temps trop rapprochés, nous prenons une itération toutes les trois secondes, et d'autre part nous utilisons l'intensité liminaire que nous déterminons sur le sujet endormi avant toute curarisation.

3 - Protocole de l'expérimentation

Nous avons pratiqué nos enregistrements sur cinq sujets adultes hospitalisés pour des interventions mineures et chez lesquels on ne pouvait suspecter un épuisement métabolique.

Ier sujet : âge 38 ans - poids 80 kg - hémorroïdes
- pré-médication - I/2 phénergan dolosal
- anesthésie - pentothal dolosal
protoxyde d'azote - oxygène

2e sujet : âge I7 ans - poids 6I kg - réduction non sanglante de fracture de clavicule.
- pré-médication - I/2 phénergan dolosal -,
- anesthésie - pentothal.

3e sujet : âge 38 ans - poids 59 kg - appendicite -
- pré-médication - I/2 phénergan dolosal -
- anesthésie - pentothal dolosal -
- protoxyde d'azote - oxygène

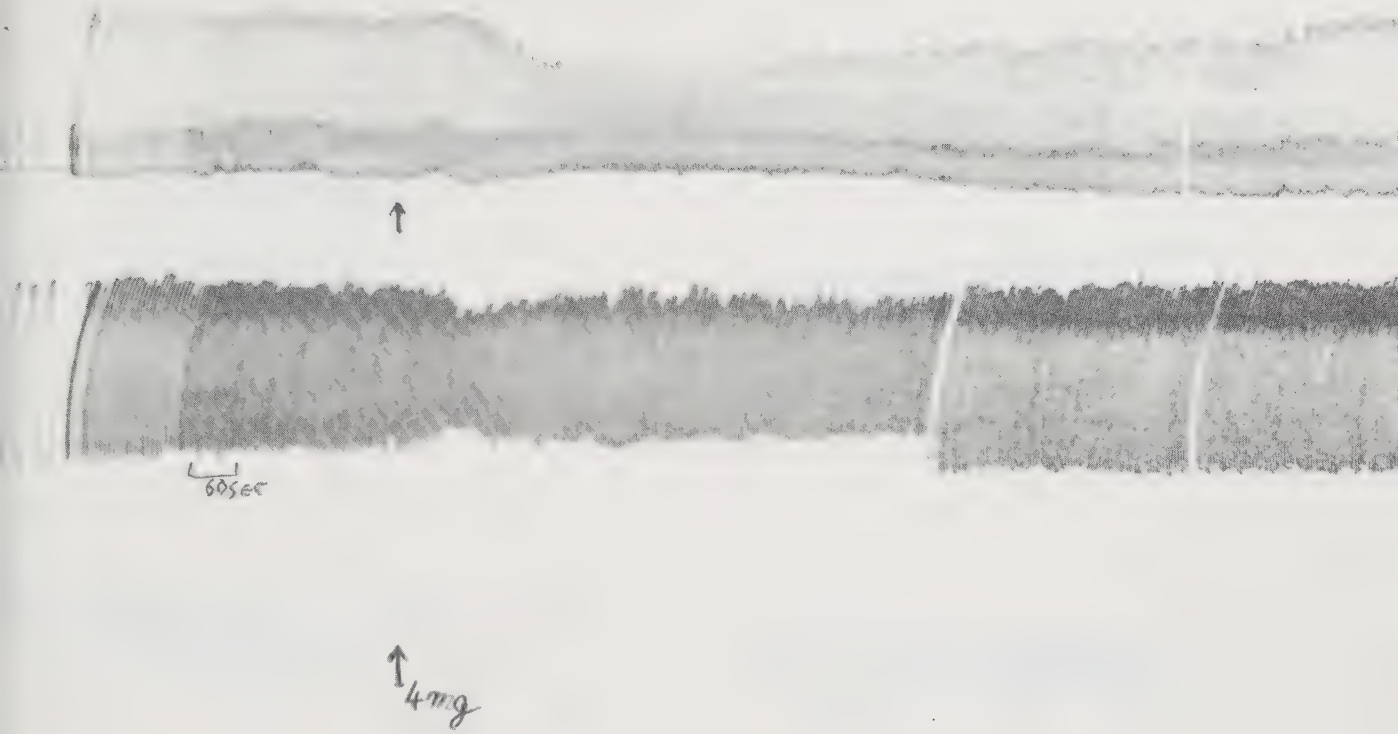
4e sujet : âge 25 ans - poids 65 kg - hémorroïdes -
- pré-médication - I/2 phénergan - dolosal
- anesthésie - pentothal dolosal
- protoxyde d'azote - oxygène -

5e sujet : âge 67 ans - poids 82 kg - hernie inguino-scrotale
- pré-médication - 1/2 phénergan dolosal
- anesthésie - pentothal dolosal
- protoxyde d'azote - fluothane - oxygène.

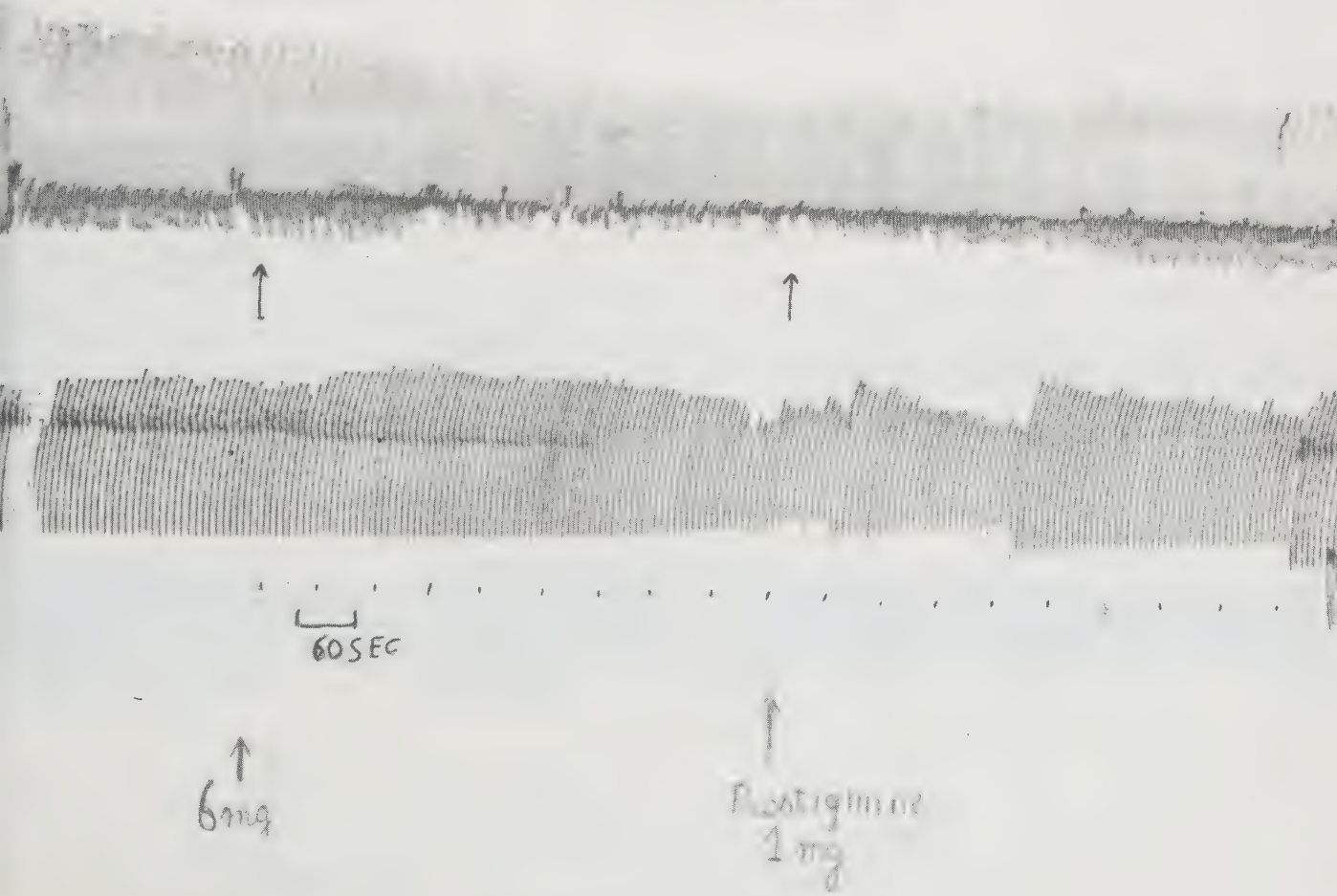
Le temps chirurgical n'a jamais dépassé trente minutes. Nous avons procédé à nos enregistrements après la fin de l'intervention. Nous avons exigé, avant de procéder, que la respiration spontanée du sujet soit correcte et stable en fréquence et en amplitude. Nous avons vérifié cliniquement l'absence d'hypoxie ou d'hypercapnie. Après l'injection de di-allyl-nor toxiférine, nous avons laissé la respiration revenir spontanément à la normale - à l'exception du 5e sujet où nous avons assisté la ventilation pendant une dizaine de minutes - sous une surveillance clinique attentive. Dans tous les cas le réveil spontané a été rapide dès la sortie de la salle d'opération. Nous n'avons observé aucune complication secondaire.

4 - Résultats de l'expérimentation

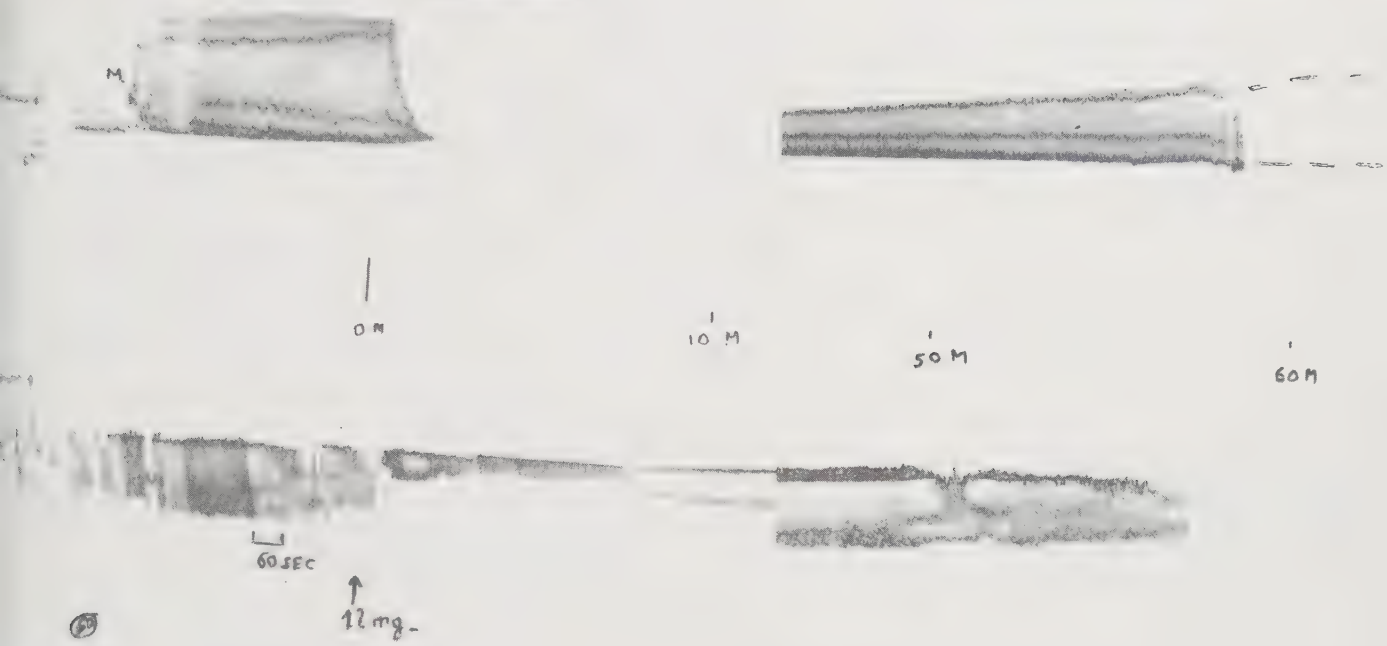
Nous avons étudié l'action du produit à la suite d'une injection unique et d'injections multiples. Nous avons enregistré également sur nos tracés l'action antagoniste de la néostigmine.



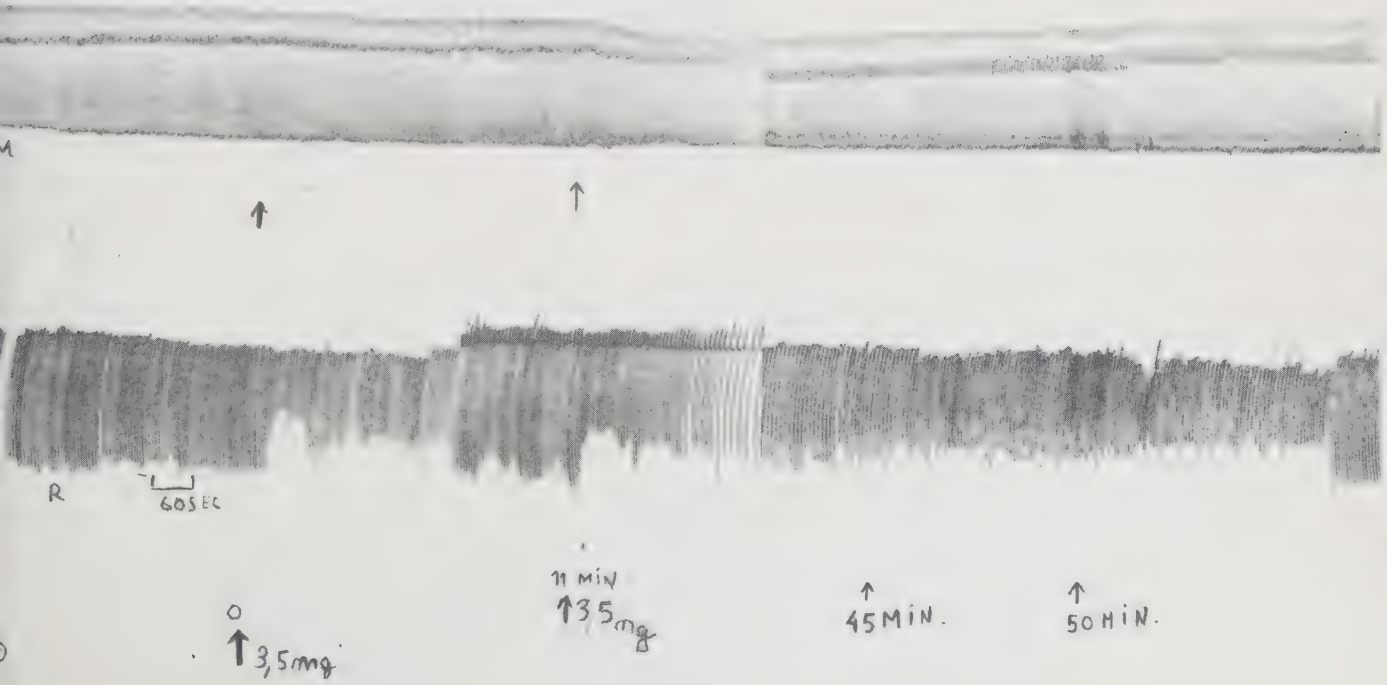
- Par A. Deuxieme Experience - Par C. tracé n°1 -



- Por. A Quatrieme experience



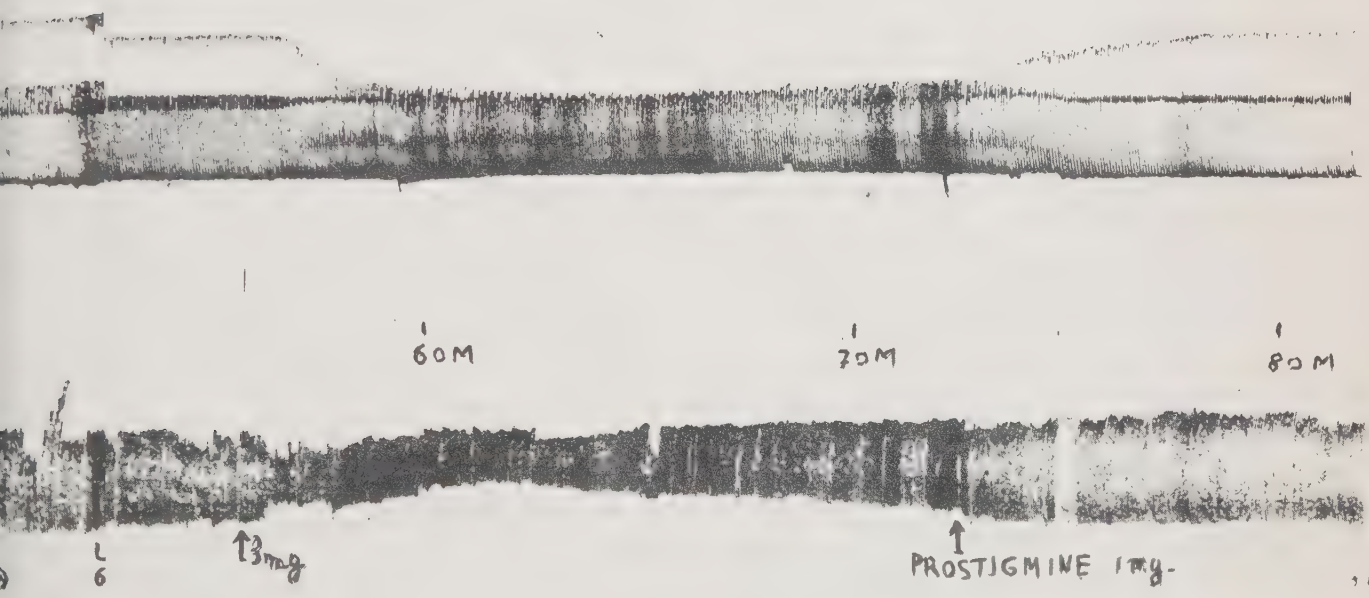
Por A Premiere Experience 2" Trace - Por B Premiere



- Par.

Par B - Deuxième expérience

Par C. tracé n°2 -



A - Recherche de la dose utile à la suite d'une seule injection

1 - Premières expériences

a - Etudes du tracé n° 1

- Nous injectons à ce sujet de 80 kg une dose de di-allyl nor toxiférine de 0,05 mg/kg , soit 4 mg au total.

- Au niveau des muscles de la loge antéro- externe de la jambe. l'effet du curare apparait vers la deuxième minute. On note une diminution de l'amplitude de 30 - 35 % à la 3e - 4e minute qui persiste jusqu'à la 7-8e minute, puis l'amplitude des contractions croit progressivement pour atteindre 90 à I00 % à la 22e minute.

- L'enregistrement ventilatoire objective une action de curare plus précoce - entre la Ie et la 2e minute. La réduction de l'amplitude est faible - de l'ordre de 25% - et courte, mesurable seulement sur une douzaine de mouvements respiratoires. A la 4è minute, la courbe est stable au niveau antérieur à l'injection.

b - Etude du tracé n° 2

La dose , toujours égale à 0,05 mg/kg de poids, représente chez cet opéré de 65 kg une dose totale de 3,5 mg.

- L'enregistrement de la courbe de contraction des muscles de la loge antéro-externe de la jambe ne montre pas de diminution de l'amplitude .

- Paradoxalement, on note une dépression passagère de l'amplitude des mouvements respiratoires apparaissent tôt - à la fin de la Ie minute.- atteignant près de 50% sur quelques mouvements, mais d'une durée brève puisque à la 7e minute on assiste à une hyperpnée à plus de 120 %

c - Commentaire

On peut estimer - malgré la discordance entre les tracés n° 1 et n° 2 due à l'imperfection des moyens d'enregistrements actuels, point sur lequel nous reviendrons dans la discussion - que la di-allyl-nor toxiférine à la dose de 0,05 mg/kg présente un effet curarisant modéré et que son action sur la ventilation est faible et inconstante.

2 - Deuxième expérience

a - Etude du tracé

- Le sujet pesant 61 kg reçoit une dose totale de 6 mg ce qui représente 0,100 mg de di-allyl-nor-toxiférine par kg.

- Au niveau des muscles de la loge antéro-externe de la jambe l'effet curarisant apparaît après un temps de latence, à la fin de la 2e minute, la diminution de l'amplitude est de 40% - et persiste encore à ce niveau à la 9e minute - temps auquel on décide de pratiquer une injection de 1 mg de néostigmine.

- L'enregistrement ventilatoire ne montre pas de modification .

b - Commentaire

- A la dose de 0,100 mg par kg la di-allyl-nor-toxiférine possède une action nette sur les muscles striés de la jambe, mais n'entraîne pas de dépression respiratoire marquée.

3 - Troisième expérience

a - Etude du tracé

Nous injectons à cet homme de 82 kg une dose totale de 12 mg ce qui représente 0,150 mg/kg de poids.

- L'enregistrement de la courbe de contraction des muscles de la jambe objective une diminution de l'amplitude qui apparaît au cours de de la 2e minute. Cette diminution est maximale à la 5e minute atteignant 90 à 95% de la valeur initiale, elle persiste à ce niveau jusqu'à la I4è minute - moment où s'amorce une infléxion croissante du tracé, à la 30e minute l'emplitude atteint 50% et parvient aux alentours de 95-100% à la 50e minute.

- L'effet est très rapide sur les muscles de la respiration. En quelques secondes la ventilation tombe à 25% de sa valeur de départ, à la fin de la 2e minute c'est le silence respiratoire complet. A la 11e minute on note une faible reprise - inefficace, à la 13e minute la reprise est meilleure atteignant 35% - à la 17è minute elle est à 50%. La récupération est complète à 100% à la 2e minute.

b - Commentaire

A la dose de 0,150 mg par kg, la di-allyl-nor-toxiférine entraîne une diminution de 50% de l'amplitude de contraction des muscles de la loge antéro-externe de la jambe pendant 30 minutes. A cette dose ce curare est responsable d'une dépression respiratoire marquée mais moins étalée dans le temps, puisqu'à la 26e minute la valeur de la ventilation a retrouvé son chiffre initial .

4 - Quatrième expérience

a - Etude du tracé

La dose égale à 0,200 mg/kg représente chez ce sujet de 59 kg une dose totale de I2 mg.

- Au niveau des muscles de la loge antéro-externe de la jambe, après un temps de latence d'une minute environ, on note la survenue d'une paralysie de Claude Bernard, celle-ci va durer près de 25 minutes. A partir de cet instant se manifeste une reprise des contractions, dont l'amplitude croît très lentement, puisqu'à la 55e minute, temps auquel on décide d'arrêter

l'expérience, elle est égale à 70% de la valeur initiale.

- Au niveau des muscles respiratoires, l'effet de la di-allyl-nor toxiférine se fait sentir rapidement. A la fin de la Ie minute la dépression respiratoire atteint 80%. A la 8e minute on assiste à une nette reprise des mouvements respiratoires. A la 11e minute l'amplitude est à 50% et à la 24e minute elle retrouve son niveau de départ.

b - Commentaire

A la dose de 0,200 mg/kg , la di-allyl-nor-toxiférine si elle entraine une paralysie des muscles striés de la jambe pendant 25 mn, et si la diminution de 50% de l'amplitude persiste jusqu'à la 45e minute, provoque une dépression ventilatoire d'une durée plus courte jusqu'à la 24e minute la respiration a retrouvé son amplitude normale.

B - Recherche de l'effet cumulatif

1 - Première expérience

a - Etude du tracé

- Il s'agit d'un opéré pesant 65 kg, ayant reçu une première injection de 0,05 mg/kg - ce qui représente une dose totale de 3,5 mg (première expérience - paragraphe A - Tracé n° 2). Si on ne note aucun effet sur la contraction des muscles de la loge antéro-externe de la jambe, par contre on observe une légère dépression respiratoire passagère suivie à la 7e minute d'une hyperpnée.

- A la 11e minute on pratique une deuxième injection de 3,5 mg de produit égale à la première.

- L'enregistrement de la contraction des muscles striés de la jambe montre une faible mais indiscutable diminution .

- L'enregistrement ventilatoire objective une dépression peu intense (diminution de 30% de l'amplitude) et courte puisque 7 minutes après cette seconde administration nous retrouvons des valeurs voisines de 90%.

- Les courbes étant stabilisées à des niveaux à peu près égaux à ceux du départ, 11 minutes après la 2e injection, c'est-à-dire 22 minutes après le début de l'enregistrement, on administre au sujet une 3e dose de 3,5 mg de produit.

- Au niveau des muscles de la loge antéro-externe de la jambe, on constate une diminution de près de 75% de la force de contraction à la 4e minute après l'injection. A la 15e minute l'amplitude n'est encore qu'à 50% - elle atteint 100% vers la 30e minute - soit à la 52e minute après le début de l'enregistrement.

- Au niveau des muscles respiratoires, la dépression atteint 50% dans la minute qui suit l'injection ; la récupération est cependant assez rapide puisqu'à la I5e minute l'efficacité atteint 90 à 100%.

b - Commentaire

L'administration à des intervalles de temps réguliers (égaux à 11 minutes) de di-allyl-nor-toxiférine à la dose de 0,05 mg/kg et par injection entraîne un effet cumulatif net surtout à la 3e injection dont l'amplitude suggère que la drogue est métabolisée lentement.

2 - Deuxième expérience

a - Etude du tracé

Il s'agit d'un sujet pesant 82 kg, ayant reçu une première injection de I2 mg de produit ce qui représente 0,I50 mg/kg (troisième expérience du paragraphe A).

L'étude de la contraction musculaire montre une diminution de la force de plus de 50% pendant 30 minutes et un retour à la normale à la 50e minute. L'enregistrement ventilatoire objective une dépression marquée allant jusqu'à l'apnée - avec un retour à une efficacité respiratoire satisfaisante à la 25e minute. La décurarisation des muscles striés de la jambe paraissant être totale à la 56è minute, nous injectons une deuxième dose égale au quart de la première, soit 0,037 mg par kg ou 3 mg de dose totale.

- On note sur l'enregistrement de la courbe de contractions musculaires à la 5e minute une diminution de près de 50% de l'amplitude persistant à ce niveau à la I7e minute. Temps auquel on décide d'administrer de la néostigmine.

- Une dépression respiratoire se manifeste au bout d'une minute environ, atteignant près de 50% pendant 7 à 8 minutes. A la I7e minute, la ventilation a retrouvé une amplitude de 80% de sa valeur initiale.

b - Commentaire

- Dans les conditions de l'expérience la di-allyl-nor-toxiférine semble posséder une action cumulative marquée puisque, l'injection chez un sujet apparemment décurarisé d'une dose entraînant sur un sujet "neuf" un minimum de signes, provoque des signes de curarisation marquée.

C - Recherche de l'effet antagoniste de la néostigmine

Il nous a semblé intéressant d'objectiver sur nos enregistrements l'action de la néostigmine qui a été décrite comme l'antagoniste de la di-allyl-nor toxiférine.

a - Etude du tracé n° 1

- Le sujet pesant 61 kg (deuxième expérience du paragraphe A) a reçu une injection de 0,100 mg/kg de di-allyl-nor-toxiférine, ce qui représente une dose totale de 6 mg. On note une diminution de près de 40% de la force

de contraction des muscles de la loge antérieure de la jambe. L'enregistrement ventilatoire ne montre que peu de modifications. A la 9e minute, nous injectons 1 mg de néostigmine par voie intra-veineuse.

- L'enregistrement musculaire objective une augmentation de l'amplitude de contraction qui atteint 80% à la 15e minute de l'expérience. L'étude de la courbe de ventilation montre une hyperpnée à la 13e minute.

b - Etude du tracé n° 2

- Il s'agit d'un opéré de 82 kg (deuxième expérience du paragraphe 3) ayant reçu une première injection de 0,150 mg/kg de di-allyl-nor-toxiférine, soit une dose totale de 12 mg. Cette administration a entraîné des signes de curarisation profonde. A la 56e minute, la décurarisation paraissant être complète, nous injectons à ce sujet une deuxième dose de di-allyl-nor-toxiférine égale au quart de la dose initiale soit 3 mg. Au niveau des muscles de la loge antéro externe de la jambe , on observe une diminution de près de 50% de la force de contraction. Au niveau des muscles respiratoires, la dépression est plus courte puisque quinze minutes après la seconde injection l'amplitude ventilatoire se situe à 80%. A la 17è minute (soit à la 73 e minute après le début de l'expérience), le sujet reçoit 1 mg de néostigmine.

- L'enregistrement musculaire montre une action nette au bout d'une minute environ. L'amplitude de contraction atteint 100% cinq minutes après.

- L'enregistrement ventilatoire objective dans les moments qui suivent une augmentation de la ventilation.

c - Commentaire

- La néostigminè possède une action antagoniste nette vis à vis des propriétés curarisantes de la di-allyl-nor-toxiférine. Nous n'avons pas noté de récurarisation secondaire.

5 - Effets secondaires

Nous n'avons observé, au cours de nos enregistrements aucune modification du pouls ni de la pression artérielle. Nous n'avons pas constaté d'hypersalivation, de bronchospasme, ni de réaction au lieu d'injection ou sur le trajet veineux.

oOo

IV - DISCUSSION

- Notre but n'a pas été une "étude clinique", mais une "expérimentation" ayant pour objet de préciser l'importance du retentissement sur la musculature respiratoire par rapport à l'action atonisante sur les muscles abdominaux".

- Le principe de cette expérimentation postulant, d'après l'ordre d'apparition des signes de curarisation, que si les muscles de la loge antéro-externe de la jambe sont au stade de paralysie de Claude Bernard ou au stade de Vulpian - avec une diminution marquée d'au moins 50% de l'amplitude de réponse - les abdominaux sont au stade d'atonie de Bremer - suffisant pour le silence abdominal que réclame le chirurgien - peut sembler à première vue critiquable. En fait, lorsque ce procédé a été utilisé au cours d'interventions abdominales, lors de précédents enregistrements, les observations des opérateurs ont confirmé les données théoriques, c'est-à-dire que la curarisation abdominale pouvait être considérée comme bonne, tant que l'ampleur de la réponse à l'excitation électrique du nerf moteur, des muscles de la loge antéro-externe de la jambe était déprimée d'au moins 50%. La difficulté de déterminer avec la plus grande précision possible l'intensité liminaire pour le temps de passage du courant choisi, nécessaire pour induire une contraction musculaire, représente la grande source d'erreurs, en ce sens qu'une intensité trop forte faussera le tracé et que l'écart séparant la paralysie de la dépression respiratoire paraîtra réduit.

oOo

V - CONCLUSIONS

Notre étude a eu pour but d'apprécier l'effet de la di-allyl-nor toxiférine sur les muscles ventilatoires par rapport à son action sur la musculature striée chez l'homme. Nous avons pour cela enregistré sur un même tracé la réponse des muscles de la loge antérieure de la jambe à l'excitation électrique du nerf moteur et l'amplitude de la respiration spontanée. Les constatations suivantes peuvent être tirées de l'ensemble de ces enregistrements .

- La di-allyl-nor-toxiférine agit avec un temps de latence à peu près constant : son action sur la musculature striée apparaît à la fin de la Ie minute - l'effet maximal est obtenu à la 3e - 4e minute. La dépression respiratoire - lorsqu'elle se produit - est objective dans nos conditions d'expérience plus tôt - au cours de la Ie minute. Ce temps de latence est voisin de celui de la d-tubocurarine.

- A la dose de 0,05 mg et de 0,100 mg par kg, si l'on observe une diminution de l'amplitude de contraction des muscles striés le degré de curarisation atteint n'est cependant pas suffisant pour son utilisation en chirurgie abdominale courante. La diminution de la ventilation lorsqu'elle se produit est peu intense et de durée plus courte que celle des effets "utiles".

- A la dose de 0,150 mg par kg, on note une profondeur de curarisation suffisante pendant près de 30 minutes (diminution de plus de 50% de la force de contraction musculaire) avec normalisation du tracé à la 50e minute et une dépression respiratoire persistante jusqu'à la 26e minute .

- A la dose de 0,200 mg par kg, la durée de la curarisation suffisante atteint près de 45 minutes, et l'on note une atteinte de la ventilation jusqu'à la 24e minute.

- On peut donc estimer que la dose de di-allyl-nor-toxiférine nécessaire pour obtenir un relâchement musculaire abdominal correct- et qui se situe entre 0,150 et 0,200 mg par kg de poids - entraîne une dépression respiratoire dont la profondeur peut aller jusqu'à l'apnée et dont la durée est au moins égale à la moitié du temps de la curarisation efficace.

- Il est nécessaire d'entretenir la curarisation par des injections répétées, la notion de l'existence d'une action cumulative impose la restriction dans la posologie de ces administrations secondaires, et une dose égale au quart de la dose initiale nous parait être suffisante.

- Enfin, lorsque la lenteur de décurarisation nécessite l'emploi de substance antagoniste, l'utilisation d'un agent anticholinostérasique tel que la néostigmine paraît être valable.

En conclusion, la di-allyl-nor-toxiférine est un pachy-curare, dont la dose utile - comme cela est naturel pour un curare d'origine botanique - entraîne une dépression respiratoire marquée. La discrétion, si ce n'est l'absence de ses effets secondaires, mérite enfin d'être mentionnée.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

M. BAUMANN

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. G. CORDIER

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

M.T. De CORNUAUD -

La Toxiférine - Etude clinique d'un nouveau pachy-curare
Thèse Marseille 1960 -

M.T. De CORNUAUD - B. DUPUY - P. JACQUENARD -

Action de la di-allyl-nor-toxiférine sur la ventilation - Agressologie
1963 - Tome III - n° 4 .

R. FREY - SERGER B. -

Essais cliniques et expérimentaux avec le nouvel alcaloïde toxiférine
et son dérivé le RO4-3816
Anesthésie - Analgésie - Tome 18 n° 3

GONCALVES B. et col. -

Un dérivé de la toxiférine le Ro4-3816 - relaxant musculaire
Rev. Brasil Anestésiologiea II - 323 - 30 (1961)

HEROLD C. - KABACOFF J. - CAHN -

Recherche des effets cumulatifs comparés de la d. tubocurarine, de
la toxiférine et de la di-allyl-nor-toxiférine.
Agressologie 1961 - Tome II , n° 4

VON W. RUGIN UND P. KISSLING

Vorlanfige Mitheilungen uber sin neus Kug wirkendes relaxans
von depolarisations hindernden typus das Ro4-3816.
Schneiz Med. Wschr. 91- 455 -457 (1961)

BIBLIOGRAPHIE

M.T. De CORNUAUD -

La Toxiférine - Etude clinique d'un nouveau pachy-curare
Thèse Marseille 1960 -

M.T. De CORNUAUD - E. DUPUY - P. JACQUENARD -

Action de la di-allyl-nor-toxiférine sur la ventilation - Agressologie
1963 - Tome III - n° 4 .

R. FREY - SERGER E. -

Essais cliniques et expérimentaux avec le nouvel alcaloïde toxiférine
et son dérivé le RO4-3816
Anesthésie - Analgésie - Tome 18 n° 3

GONCALVES E. et col. -

Un dérivé de la toxiférine le Ro4-3816 - relaxant musculaire
Rev. Brasil Anestesiologia 11 - 323 - 30 (1961)

HEROLD C. - KARACOFF J. - CAHIN -

Recherche des effets cumulatifs comparés de la d. tubocurarine, de
la toxiférine et de la di-allyl-nor-toxiférine.
Agressologie 1961 - Tome II , n° 4

VON W. RUGIN UND P. KISSLING

Vorläufige Mitteilungen über ein neue Kug wirkendes relaxans
von depolarisations hinderenden typus das Ro4-3816.
Schweiz Med. Wschr. 91- 155 -157 (1961)

J. LISSAC - R. HERENBERG - J. VALLOIS - JJ. POCIDALO et F. LIOT -

Curarisation prolongée par la di allyl-nor-toxiférine - Etude Expérimentale chezle chien - Comptes rendus des séances de la Société de Biologie et de ses filiales - Tome C. L. V. A. n° 1, 1963

LUND I. - STOVNER J.

Experimental and clinical experiences with a new muscle relaxant : Ro4 - 38I6 di allyl nor toxiférine.
Acta anesthésia Scandinavia 1962 - 6-85-97.

L. MORENA

La dialiltoxiférina ao Ro4-38I6 - nella pratica anestesiologica.
Minerva anestesiologica - Vol. 29 - n° 3 (Muzzo 1963)

SEEGER R. - ARNFELDT et HAUKNSCHILD -

Erfa krungen mit dem neuen aynthetiochem muskelrelaxans Ro4-38I6 einem derivat das callebassenalk-aloïdes toxiférine:
Der Anaesthesist 11 - 2 - 37 - 43 (fév. 1962)

VEGA D.

Consideraciones sobre la utilizacion del derivado alilico (Ro4-38I6) de la toxiférine en 250 cases.
El dia medico Uruguayo 28-3934-36 (1962)

VASER P.G. et HARBECK P.

Pharmakologie and klinische anivendung das Kursdauernden muskelrelaxans di-allyl nor toxiferine.
Der anesthesist. 11-2 33-37 (fév. 1962).

Le protocole expérimental et le montage original utilisé pour l'étude de la di-allyl-nor-toxiférine ont été décrits pour la première fois par HUGUENARD et D'AVID, dans Agressologie n° 1 - av. 1960. Le diiodomethylate d'α phényl-piperideno-acetate de B diethylamino ethoxy ethyle (L D 24 - 80) curarimimétique fugace - essais- cliniques.

oOo

J. LISSAC - R. HERENBERG - J. VALLOIS - JJ. POCIDALO et F. LIOT -

Curarisation prolongée par la di allyl-nor-toxiférine - Etude Expérimentale chezle chien - Comptes rendus des séances de la Société de Biologie et de ses filiales - Tome C.L.V.A. n° 1, 1963

LUND I. - STOVNER J.

Experimental and clinical experiences with a new muscle relaxant Ro4 - 3816 di allyl nor toxiférine.
Acta anesthésia Scandinavia 1962 - 6-85-97.

L. MORENA

La dialiltoxiférina ao Ro4-3816 - nella pratica anestesiologica.
Minerva anestesiologica - Vol. 29 - n° 3 (Muzzo 1963)

SEEGER R. - ARNFELDT et HAUKNSCHILD -

Erfa krungen mit dem neuen aynthetiochem muskelrelaxans Ro4-3816 einem derivat des caliebassenalk-aloïdes toxiférine.
Der Anaesthesist 11 - 2 - 37 - 43 (fév. 1962)

VEGA D.

Consideraciones sobre la utilizacion del derivado allilico (Ro4-3816 ; de la toxiférine en 250 cases.
El dia medico Uruguayo 28-3934-36 (1962)

VASER P.G. et HARBECK P.

Pharmakologie and klinische anivendung das Kursdauernden muskelrelaxans di-allyl nor toxiferine.
Der anesthesist. 11-2 33-37 (fév. 1962).

Le protocole expérimental et le montage original utilisé pour l'étude de la di-allyl-nor-toxiférine ont été décrits pour la première fois par HUGUENARD et DAVID, dans Agressologie n° 1 - av. 1960. Le diiodomethylate d'o phényl-piperideno-acetate de B diethylamino ethoxy ethyle (L D 24 - 80) curarimimétique fugace - essais- cliniques.

oOo